

今週の話題：<コレラワクチン：WHOの方針書>

WHOは国際的な公衆衛生上影響のある疾患に対するワクチンとワクチンの組み合わせに関する一連の最新方針書を発行している。

この文書は大規模予防接種プログラムでのワクチン使用に関するもので、疾患とワクチンに関する重要な背景情報をまとめたものであり2006年以降、WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)により検討され、支持された。方針書は、国の公衆衛生機関と予防接種プログラムの責任者が主に使用するために作られたが、国際的な資金提供機関、ワクチン製造業者、医学界、科学的メディアと公衆にとって興味深いものかもしれない。

この公文書は、2001年4月、*WHO疫学週報トピックス*で発表されたコレラワクチンについての方針書に取って代わった。コレラを制御するためのWHOによる他の勧告には、コレラ症例の治療、水と衛生管理の介入と地域の動員が含まれ、この勧告は変更されていない。

詳細は <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html> を参照。

* 背景：

・疫学：コレラは、コレラ菌 (*Vibrio Cholerae*) の毒素を生じる血清型(O1 と一般的にはあまり見られない O139)の摂取で引き起こされ、急速に脱水を生じる。ヒトはビブリオコレラの唯一の自然宿主で、主に水と食物中への便の汚染で拡大する。ヒトからヒトへの直接感染は稀である。コレラは貧困の疾患で粗末な下水設備ときれいな飲料水の不足と密接に関連している。コレラは風土と流行の両方により特徴づけられる。風土病コレラは時間と場所で限定されるが、真性コレラはそれらに限定されずに発症する。コレラは、南・東南アジアとアフリカにおいて風土病として生じ、大流行を引き起こす可能性がある。歴史上、コレラの大流行は何百万もの患者と何十万もの死をもたらしてきた。

風土病の地域では、幼児が最もコレラに影響されるが、全年齢層が罹患する。近年、コレラの前向き監視がコルカタ (インド)、ベイラ (モザンビーク)、北ジャカルタ (インドネシア) の一部のスラムで行われた。2~4歳の年間発生率はベイラで8.8/1000、コルカタで6.2/1000、北ジャカルタで1.2/1000であった。この割合は全体的な人口で発生する割合より2~4倍高かったが、2歳未満の小児は最高発生率 (コルカタ：8.6/1000、北ジャカルタ：3.2/1000) であり、コレラ菌 O1 のみが発見された。

主なコレラの大発生数と頻度の増加が懸念される。大多数では5%未満のコレラ致死率 (CFR) と報告しているが、最も被害の大きかった集団での大流行時の CFR が50%近くになった地域もあった。近年で、長引いたコレラの集団発生はアンゴラ、エチオピア、ソマリア、スーダンとベトナム北部で生じた。ジンバブエの流行はほぼ1年続き、近隣のザンビアと南アフリカにも及んだ。2009年7月末に9万8千例の患者と4千例の死亡が報告された。過去3年間で、WHOに報告された世界の年間発生数は17万8千~23万7千例のコレラ症例と4000~6300例のコレラによる死亡であった。しかし、監視の困難さに加え、経済的あるいは社会的問題に関する結果によって、大幅に過少報告される可能性がある。実際の世界的な疾患は年間300~500万症例と10~13万例の死であると推定される。

コレラに対する懸念は新しく明らかに病原性の高いコレラ菌 O1 の出現により高められ、現在、アフリカとアジアの一部の地域で優位である。コレラ菌 O1 と抗生物質耐性種の予測できぬ出現も懸念される。また塩気のある水と河口はコレラ菌の自然の生息地で、上昇する海面と水温の増大から生じるコレラ発生の増加への可能性がある。

* 病原体と疾患：

コレラ菌はグラム陰性桿菌で、非侵襲的な主に水中媒介性の桿菌である。血清型分類は腔 (O) 抗原多糖に基づく。200以上の血清型があるがその中の2つの血清型 O1 と O139 のみが疫病を引き起こす。これら2つの血清分子間の交差抗体は立証されない。血清型 O1 にはエルトール型と古典型の2種類があり、この2つのバイオタイプはさらに Ogawa と Inaba の2つに分類できる。古典型と比較するとエルトール型はより長い間環境に滞在し無症候性の症事例を引き起こし、排泄物中に根強く残る。古典型は近代で6回の世界的流行の原因となったと考えられているが、エルトール型は1961年に始まり今日もなお続く7番目の世界的流行の原因である。

1992年に新しい変種はバングラデシュとインド、その後南アジアの他の地域で大流行を引き起こした。この種 (コレラ菌 O139 ベンガル) は、O1 生合成遺伝子が O139 生合成遺伝子に取り換えられたエルトールバイオタイプの派生種である。O139 型の拡大はアジアだけで (例えば中国とタイのいくつかの地域を除き) 長年減少している。バングラデシュの症例の2~9%は O139 型による。1992年にエルトール型の他の変種が出現した。それはエルトールバイオタイプの遺伝的要素を持つが、以前は古典型によってのみ作り出されたコレラ毒素を産生する。この新たに説明されたエルトール型の変種はアジアの一部とアフリカで元のエルトール型にとって代わった。それらの新しい変種はより重症病態を生じ、適切な治療がなされていないと致死率が高くなる。

粘液層に浸透した後、コレラ菌は腸の上皮内壁に付着する。コレラ毒素（O1 または O139 によって産生されるコレラ菌毒素）は小腸に影響を及ぼす。毒素は特定の monosialosyl ガングリオシド GM-1 と呼ばれる受容体に依存する。毒素の結合性（B）サブユニットは GM-1 に付着し、活発な（A）サブユニットを放出し、宿主細胞に入る。この活性化によって血管内および細胞外液と電解質、特にナトリウム、カリウムと重炭酸塩が便や嘔吐によって多く失われる。複数の薬に対する耐性と同様に第一選択の抗生物質（テトラサイクリンとドキシサイクリン）の耐性はしばしば起こり、より重症の疾患と高い二次感染率に関連がある。コレラ菌種は、時間とともに抵抗を失うこともある。

症例の大多数において、コレラは 1 又は 2、3 日の間、急性の大量な水様性下痢によって特徴づけられ、致命的になる。発症後 3~4 時間以内で健康なヒトが重度の脱水になり、治療を受けなければ 24 時間以内に死亡することもある。O 型は重症コレラに対する高い感受性と関係する。

・コレラの診断…感染者の便から検出される原因となる有機物を分離することが、一般的に行われる。特定の抗血清による凝集テストが確認のため使用される。・処置…脱水が軽度から中度の時は塩類とブドウ糖を含む溶液の単純な経口摂取である。電解質が含まれ低い浸透性の経口補水液は現在推奨される。重症症例では積極的な静脈内点滴治療（望ましくは乳酸加リンゲル液）は必須である。輸液によって生命維持出来るが、それは感染症の波及に影響を及ぼさない。・抗生物質…重症コレラの治療の一部だが軽症には必要なく、予防への使用は禁忌である。流行時には、抗生物質治療のために分離株の代表サンプルに対し感受性が評価されるべきである。

* コレラワクチンと予防接種：

(i) Dukoral と (ii) Shanchol 及び mORCVAX の 2 種類の経口コレラワクチンが入手可能である。後者は同種ワクチンだが様々な方法で様々なメーカーにより作られた（以下参照）。

弱毒化された 1 回摂取の経口生ワクチン（CVD 103-HgR）はもはや生産されていない。フェノール不活性化されたコレラ菌から作られた注射可能なワクチンは、少数国でまだ製造されている。主にその限られた効力と有効期限の短さのため、ワクチン使用は WHO により推奨されていない。

* Dukoral (WC-rBS)：

Dukoral はスウェーデンで開発され 1991 年にはじめて認可された。主にコレラ流行地域への旅行者のためのワクチンとして 60 カ国以上に認可された。しかしインドネシア、スーダン、ウガンダの深刻な状況に、そしてモザンビークの発症地域での実施プロジェクトにおいても使用されている。Dukoral は、コレラ菌 O1（古典型、エルトール型、Inaba および ogawa）プラス組み換えコレラ毒素 B サブユニットのホルマリンおよび熱殺された全細胞（WC）に基づく単味ワクチンである。コレラ毒素の B サブユニットは元来化学的に（WC-BS）産生されたが、現在組み換え技術により生産される（WC-rBS）。BS と rBS は免疫反応は同一である。胃酸による破壊から毒素 B サブユニットを保護するため、ワクチンは重炭酸塩緩衝液と共に投与される。ワクチンはバイオ炭酸塩の緩衝液を加えて 3ml 単一量のバイアルで供給される。ワクチンと緩衝液（塩化または塩化しない）は、6 歳以上は 150ml、2~5 歳児は 75ml の水で服用する。ワクチンは 2~8°C で 3 年の有効期間があり、37°C で 1 ヶ月間安定性がある。

・ワクチンスケジュールと管理：メーカーによると 1 回目のワクチンは 7 日以上~6 週間以内に成人と 6 歳以上の小児に 2 回経口投与する。2~5 歳児は 7 日以上~6 週間以内に 3 回投与する。飲食物の摂取はワクチン接種前後 1 時間を避けるべきである。もし一次免疫から 6 週間以上の間隔があけば、1 回目のワクチンを再接種するべきである。最後の服用の約 1 週間後に予防効果が期待できる。

コレラ感染リスクが続くことを考えると（成人と 6 歳以上の小児は）2 年後に 1 回の追加免疫を受けることがメーカーにより推奨された。初回免疫と追加免疫との間隔が 2 年以上の場合、初回免疫をもう一度繰り返す必要がある。2~5 歳児の 1 回の追加免疫は 6 カ月ごとに推奨され、初回免疫と追加免疫との間隔が 6 カ月以上の場合初回免疫をやり直さなければならない。

Dukoral は、2 歳未満の小児には認可されていない。

・ワクチンの安全性：認可前の研究と市場流通後の監視の両方とも Dukoral の安全性は良好であった（妊婦、HIV 感染者、他の免疫不全者使用時）。24 万人が参加した臨床試験で有害事象はワクチン接種者のほうがプラセボ患者よりも少なかった。有害事象は主として軽度の腹部不快感、疼痛や下痢で、その全てが両集団に与えられた緩衝液が主な原因である。1992~2003 年のスカンジナビアにおいて販売された 100 万以上のワクチンにおき、わずか 63 件の有害事象であった。

・免疫原性、臨床効果と有効性、予防の持続期間：（大腸の局所で生産された Ig A 抗体を含んだ）免疫機構の抗バクテリア、抗毒素抗体の両方を Dukoral は刺激する。ワクチンはバングラデシュとペルーの両国で無作為化されたプラセボ対照二重盲検有効性試験で試された。

バングラデシュの Matlab 治験は 62,285 人の 2~15 歳の小児と 16 歳以上の女性が参加した。治験時点でエルトール型と古典型は調査対象集団で共感染した。WC-BS ワクチン接種の 4~6 カ月後、エルトール

ル型及び古典型コレラ複合体に対しての2歳以上の子供の予防効果は85%であり、1年後の追跡調査では62%まで下がった。追跡調査2、3年間のエルトール型と古典型コレラ混合ワクチンの効果はそれぞれ58%と18%であった。2分量を3年にわたって服用した時のエルトール型と古典型コレラ複合体に対する累積効果は51%であり、古典型なコレラよりエルトール型に対しわずかに低かった。

Matlabの結果は、幼児、年長児と成人により異なった。2~5歳児ではエルトール型と古典型コレラ複合体に対する予防レベルは予防接種後4~6カ月の時点では100%であり、1年後で38%、2年目に47%、その後0%まで落ちた。6歳以上の予防効果は1年で78%、2年目は63%であった。WC-BSワクチンの2回投与は6歳以上への3回投与と同様に有効であった。Matlabの監視の初年度、ワクチン接種者のほうが全ての疾患による下痢で治療センターに来院する人数、全ての疾患での死亡率のどちらも26%ずつ低かった。

Matlab 治験と同じワクチン効力研究が、1990年代にペルーでコレラが流行した時に Dukoral を使用して実施された。予防接種後4~5カ月の間16~45歳の軍下級兵でエルトール型コレラに対する予防効果は86%であった。

リマの郊外での治験では、初年度ではワクチン2回投与後に全年齢層に予防効果は示さなかったが、その研究は観察の厳格性欠如を批判された。初回接種10ヶ月後に追加免疫すると、2年目のワクチン効果は61%で、早急入院を必要としたコレラに対しては82%の効果があった。

2003~2004年に Dukoral のフィールド効果がベイル（モザンビーク）で研究され、その地域のコレラは風土病で HIV の罹患率が高かった。このケースコントロール研究は培養確認された各43例において4つの年代と性別でマッチさせた近隣コントロールが含まれた。ワクチン接種後1~6カ月後の有効性は2回投与を受けた人で84%、1又は2回投与を受けた人で78%、1又は2回投与の2~4歳の小児で82%、1又は2回投与の5歳以上では67%であった。その上、古典型コレラ毒素を示すコレラ菌 O1 のエルトール型がこの設定のすべての疾患の原因となり、結果として Dukoral のエルトール型異型に対する予防効果が示された。また Dukoral ワクチン接種の社会経済的な有効性調査がザンビエで続いている。

・ ETEC に対する Dukoral の効力と有効性：コレラ毒素 B は ETEC の易熱性毒素および2毒素の抗原抗体反応に構造的および機能的に類似している。それゆえ、易熱性毒素を刺激するワクチンは ETEC 感染に対し何らかの保護を提供するはずである。いくつかの研究では Dukoral は交差防御を示す。したがって Matlab 治験でワクチン接種に続く初めの3カ月は ETEC 感染に対し67%の予防と重症の脱水 ETEC4 に対し86%の予防効果を示した。同様にコレラ流行国への旅行者の研究では旅行者の52%は ETEC により生じた下痢に短期的な保護効果を示し、ETEC と他の病原体の組み合わせに対する予防効果は71%であった。

* Shanchol と mORCVAX：密接に関係付けられた2つの経口コレラワクチンの Shanchol と mORCVAX は血清 O1 と O139 に基づく。Dukoral と異なり、これらのワクチンは細菌毒素 B サブユニットを含まず、それゆえ ETEC を保護しない。

オリジナルの ORCVAX は1997年にベトナムで認可された。1998~2009年、2千万以上のワクチンがベトナムの高リスク地域の小児に投与され、ORCVAX は感染病発症者に使用された最初の経口コレラワクチンとなった。International Vaccine Institute in Korea と提携し、ORCVAX は WHO と医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）の必要条件を満たすため、2004年にかなり改良された。高い毒素産生菌をオリジナルのスウェーデンのワクチンに含まれた2つのコレラ菌種と取り換え、リポ多糖抗原の量を倍にした。インドとベトナムで第二相試験が成功した後、このワクチンは2009年にベトナムでは mORCVAX、インドでは Shanchol として認可された。mORCVAX は現在、ベトナム国内で使用、Shanchol はインドや国際市場で使用するために生産される。Shanchol は1回投与のバイアル、mORCVAX は1回と5回投与のバイアルを供給される。ワクチンは2~8°Cで2年の有効期限がある（安定試験は常温で続いている）。メーカーによると、Shanchol は1歳以上の個人に14日間おき2リキッドを経口投与する必要がある。追加免疫は、2年後に推奨される。

* ワクチンの安全性、効力と有効性：Shanchol と mORCVAX は安全なワクチンである。1980年代バングラデシュの治験に含まれたオリジナルな WC コレラワクチンは、エルトール型や古典型コレラに対する Dukoral より短期間しか予防できないが、追跡調査の2~3年後には Dukoral と同等もしくはそれ以上の期間、予防出来るようになった。オリジナルのワクチンの部分改良は1992~1993年にエルトール型大流行の間、ベトナムの Hue 在住の33万4千人に予防接種を行った非盲検対照試験で8~10カ月後に評価された。2回の服用後の全年齢群のワクチンの予防効力は66%であり、同様の結果は1~5歳児と成人でみられた。予防接種3~5年後のワクチン全体の有効性は50%であった。O139種付加後、結果として生じた2価のワクチンは非劣性試験にて O1 と O139 感染に対し安全で、抗原となることが明らかになった。

2006 年以來 66,900 人の 2 歳以上の参加者を含む Shanchol のクラスター無作為化、プラセボ対照二重盲検試験の第 3 層試験がコルカタ（インド）のスラム地区で続いている。2 年間の追跡調査後の仮解析は 2 回投与を受けた人培地で確認したコレラに対し全体で 67%の予防効果を示した。ワクチンは 1~4 歳児を含む全年齢群で予防可能となった。その保護は追跡調査の 2 年目にも減少しなかったが、追跡調査は 5 年間継続される予定である。

* Dukoral、Shanchol と mORCVAX の特徴：入手可能な経口コレラワクチンは安全で、流行地域集団で 2 年間継続して 50%以上の予防を維持した。Shanchol と mORCVAX は、5 歳未満児に対する長期予防が証明され、6 カ月毎の追加免疫を必要としない。Dukoral と違い、Shanchol は服用に水や緩衝液を必要としない。バングラデシュでは Dukoral は追跡調査後の 4~6 カ月時に効果的な短期予防を提供し、ETEC に対しても短期予防を与えることが示された。物流と取り扱いについては、両ワクチンは 2 回投与レジメン（2~5 歳児の Dukoral は 3 回投与）であり、低温流通でなければならない。しかし、Dukoral と比較したとき Shanchol と mORCVAX は狭い保管場所がよく、B サブユニットの省略によって Shanchol と mORCVAX は低費用で生産することが出来る。

* コレラワクチンで生じた集団免疫の根拠：バングラデシュにおける臨床試験から得たデータの再解析で WC と WC-rBS は、ワクチン投与には幼なすぎる小児に対する予防を含む数多くの集団に対する予防効果が示された。ワクチン投与後 1 年間のコレラ発生率は接種率が 28%未満の近隣で 7/1000 であるのと比較して、接種率が 51%を超える近隣に居住するプラセボ患者では 1.47/1000 であった。コレラ伝播の確率モデルを使うこれらのデータ分析は、Matlab 居住者の 50%に予防接種すると全人口のコレラ感染率が 93%減少すると予測された。Shanchol と mORCVAX による同様の集団免疫の導入はバングラデシュの WC ワクチンにみられる影響に基づくと考えられる。しかし経口不活化コレラワクチンで可能な集団免疫は伝播疫学に影響を与える可能性があり、他の設定でも検討する必要性がある。

* コレラ予防接種の費用効果：分析法はモデルと方法によって様々であるが、流行中の状況と難民の集団において多くの費用効果解析が実施された。したがって、いくつかの研究はワクチン配送のコストを含まず、他の研究では成功した予防接種後の治療やワクチンにより導入された集団免疫による抑制費用を考慮出来なかった。健康教育、水の改善、衛生などのコレラに対する伝統的な公衆衛生の介入に付加される予防接種の相乗効果に関する費用効果の分析不足がある。

コレラ予防接種の最近で包括的な費用効果分析は、Diseases of the Most Impoverished Program によって実施された。この分析は 4 つの研究地域（モザンビークのベイラ、インドのコルカタ、バングラデシュの Matlab、インドネシアの北ジャカルタ）の評価を提供し、地域固有のデータに基づいている。分析では 1%の死亡率、3 年間で 60%の有効性の 2 回投与の Shanchol、1 投与あたり 1US ドルの価格、1 投与あたりの低所得国における 0.5US ドルという価格、中間所得層国における 1US ドルという価格が仮定された。結果として、コルカタの 1~14 歳の小児のプログラムのみ費用効果が高かった。しかし、コレラ予防接種の集団免疫効果を考慮すると、4 カ国すべて全プログラムの費用効果が高く、ベイラ及びコルカタの小児のプログラムで非常に費用効果が高く、Matlab でも費用効果が高い。

* 開発下のコレラワクチン：いくつかのコレラワクチンが主に 1 回の用量でより長期間予防できる弱毒化生ワクチンとして開発されている。しかし、これらのワクチンのどれも今後数年以内に市場に出ることは期待できない。

* 経口コレラワクチンに関する WHO の方針：コレラの制御は疾患特定地域で優先されるべきである。コレラに感染した集団における 2 つの経口コレラワクチンの効力のデータ、地域有効性、実現可能性および受容性を考えると、これらのワクチンによる免疫は疾患が流行している地域や集団発生リスクのあると考えられる地域で予防や制御戦略と連動して使用する必要がある。

予防接種はコレラの集団発生を制御するが、優先度が高い健康への介入・供給による予防策と混乱すべきではない。ワクチンは短期間の効果をもたらす、即時の対応をとるために実施することが可能であるが、水質や公衆衛生の改善という長期にわたる介入にはかなりの投資が必要であり、実行されつつある。

全年齢群はコレラに無防備だが、資源が限られている場所では 1 歳以上の高リスクな小児（Shanchol または mORCVAX）あるいは 2 歳以上の小児（Dukoral）を対象としてワクチンを投与すべきである。

* 風土病コレラの制御：風土病コレラの定義は以下のように提案されてきた。「過去 5 年間のうち最低 3 年間の集団においてコレラ下痢が便培養確認されること」。風土病の状況では、集中的な公衆衛生の介入が必要なコレラ急増の危険性と介入必要性が一触即発の状態である。

コレラが風土病の国では全住民にワクチン投与することは妥当ではない。むしろ予防接種は高リスク地域と集団に絞られる。多くの流行地域におけるコレラワクチンの第一標的は未就学児と学童である。重症疾患に特にかかりやすい、あるいはワクチンが禁忌を示さない他の集団も対象になり得る（例えば、

妊婦や HIV 感染者)。国は資金が入手可能であれば、高年齢群への予防接種も考慮すべきである。

周期的大規模予防接種キャンペーンはコレラワクチンを配布するための最も実用的な選択である。学校、ヘルスケア施設、宗教組織などの地域は予防接種キャンペーンの適切な対象場所かもしれない。定期的な予防接種計画へのコレラワクチン組み入れにより、大規模予防接種キャンペーンの代替または相補的な戦略となることもある（例えばキャンペーンを通じて幼児にも行き渡る）。

経口コレラワクチンの有効期限が2年と文書化されており、初回の2回のワクチン服用後2年毎に追加免疫を行うことが推奨されている。経口コレラワクチンが長期間有効であれば、1回目と追加免疫間の推奨間隔が延長されることもある。

* コレラ流行の制御：流行中に行われるべき主力となる制御法には、(i) コレラ感染者に適切な治療を施すこと、(ii) 水質や公衆衛生を改善する介入を行うこと、(iii) 地域社会の動員がある。予防接種による先制は、潜在的な集団発生又は現在の集団発生の拡大防止に役立つと理解されるべきである。先制のコレラ予防接種を決定する手助けになる予測的ナリスク評価ツールの完成が必要である。

大規模で長引く最近のコレラの発生を考慮すると（例えばアンゴラおよびジンバブエ）、コレラに対応する予防接種は現地の公衆衛生当局による追加的な制御手段と考えられる。それは現地のインフラ次第であり、現在と過去の疫学状況を完全に調査し、対象とされる地理的地域を明確に特定した上で考慮されるべきである。危機的状況のために開発された3段階の意思決定ツールは複雑な緊急事態に際して、公衆衛生当局のコレラワクチンの使用決定に役立つであろう。コレラへの予防接種の経験不足を考慮すると、進行中の集団発生を止めるための予防接種の可能性と影響が明文化され広く利用されるべきである。先制の予防接種または対応型の予防接種は出来る限り接種可能な多くの人々に迅速に実施されるべきである（例えば、1歳以上の小児、もしくは2歳以上の小児、ワクチンの種類による）。

* 監視：微生物学的に確認されたコレラ症例に対する監視が設立され、現存する監視システムやネットワークに組み込まれることにより、疾患の重症度を測定し、季節性および予防接種の影響、高リスク集団への他の介入の監視をすることが強く推奨されている。

（安枝真由美、中西泰弘、宇佐美眞）